

①9 BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENTAMT

⑫ **Offenlegungsschrift**
⑪ **DE 3604575 A1**

⑳ Aktenzeichen: P 36 04 575.6
㉑ Anmeldetag: 14. 2. 86
㉒ Offenlegungstag: 28. 8. 86

⑤ Int. Cl. 4:
A61K 31/44
A 61 K 31/46
A 61 K 31/135
A 61 K 31/205
A 61 K 45/06

Behördeneigenthum

DE 3604575 A1

③0 Innere Priorität: ③2 ③3 ③1
23.02.85 DE 35 06 508.7 22.03.85 DE 35 10 348.5

⑦1 Anmelder:
Degussa AG, 6000 Frankfurt, DE

⑦2 Erfinder:
Tibes, Ulrich, Dr., 6000 Frankfurt, DE; Weischer, Carl
Heinrich, Dr., 5300 Bonn, DE; Hettche, Helmut, Dr.,
6050 Offenbach, DE; Breuel, Hans-Peter, Prof., 6500
Mainz, DE; Gunesch, Dietmar, Dr., 6050 Offenbach,
DE

⑤4 Kombination von Flupirtin und anticholinergisch wirkenden Spasmolytika

Die Erfindung betrifft die Kombination von Flupirtin mit
anticholinergisch wirkenden Spasmolytika, wobei eine syn-
ergistische Wirkung auftritt.

DE 3604575 A1

1 D e g u s s a Aktiengesellschaft
Weissfrauenstrasse 9, 6000 Frankfurt/Main

5 Kombination von Flupirtin und anticholinergisch
wirkenden Spasmolytika

10 Patentansprüche:

15 1. Arzneimittel, enthaltend als Wirkstoff Flupirtin
und mindestens ein anticholinergisch wirkendes
Spasmolytikum, welches eine analgetische Neben-
wirkungskomponente aufweist, wobei diese Wirkstoffe
auch in Form ihrer Salze mit physiologisch unbe-
20 denklischen Säuren vorliegen können.

2. Mittel nach Anspruch 1,
dadurch gekennzeichnet,
25 daß das Spasmolytikum ein Butylscopolaminium-
salz, Fempiveriniumsalz, Trospiumsals, Prami-
verinsalz oder Cicloniumsalz ist.

30 3. Mittel nach einem oder mehreren der vorange-
gangenen Ansprüche,
dadurch gekennzeichnet,
daß in der Kombination auf ein Gewichtsteil
Flupirtin jeweils 0,05 bis 150, vorzugsweise 0,1
35 bis 100 Gewichtsteile des Spasmolytikums kommen.

- 1 4. Mittel nach einem oder mehreren der vorange-
 gangenen Ansprüche,
 dadurch gekennzeichnet,
 daß die Kombination 10 bis 900 mg Flupirtin und
5 0,3 bis 100 mg des Spasmolytikums enthält.
5. Mittel nach einem oder mehreren der vorange-
 gangenen Ansprüche,
10 dadurch gekennzeichnet,
 daß die Kombination 10 bis 600 mg Flupirtin und
 0,3 bis 100 mg des Spasmolytikums enthält.
6. Mittel nach einem oder mehreren der vorange-
15 gangenen Ansprüche,
 dadurch gekennzeichnet,
 daß die Kombination 30 bis 600 mg Flupirtin und
 3 bis 60 mg Butylscopolamin (als Kation) enthält.
20
7. Mittel nach einem oder mehreren der vorange-
 gangenen Ansprüche,
 dadurch gekennzeichnet,
25 daß die Kombination 30 bis 400 mg Flupirtin und
 3 bis 60 mg Butylscopolamin (als Kation) enthält.
8. Mittel nach einem oder mehreren der vorange-
30 gangenen Ansprüche,
 dadurch gekennzeichnet,
 daß die Kombination 10 bis 900 mg Flupirtin und
 5 bis 60 mg Ciclonium-Base (als Kation) ent-
 hält.

35

...

1

D e g u s s a Aktiengesellschaft
Weissfrauenstrasse 9, 6000 Frankfurt/Main

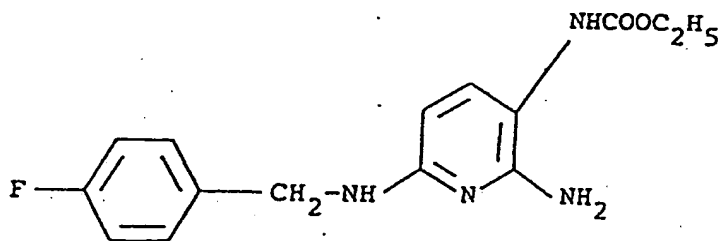
5

Kombination von Flupirtin und anticholiner-
gisch wirkenden spasmolytika

10

Flupirtin ist ein Arzneimittelwirkstoff mit analge-
tischen Eigenschaften. Sein chemischer Name ist
2-Amino-3-carbethoxyamino-6-(4-fluor-benzylamino)-
pyridin mit der folgenden Strukturformel:

15



20

25

Das Flupirtin und dessen Salze mit physiologisch un-
bedenklichen Säuren besitzen eine ausgeprägte analge-
tische Hauptwirkung.

30

Es wurde nun gefunden, daß die Wirkung des Flupirtins
und seiner Salze überraschenderweise durch Kombination
mit Spasmolytika gesteigert wird, wobei gleichzeitig
die Wirkung der Spasmolytika ebenfalls eine Steigerung
erfährt. Die Wirkstoffe der erfindungsgemäßen Kombi-

35

1 nation potenzieren sich also gegenseitig in ihrer
Wirkung.

5

10

Aufgabe der Erfindung ist die Bereitstellung von verbesserten Arzneimitteln mit analgetischer und spasmolytischer Wirkung.

15

Die Erfindung betrifft die durch die Patentansprüche definierten Gegenstände. Die in den Patentansprüchen angegebenen Gewichtsmengen beziehungsweise Gewichtsteile beziehen sich bei Flupirtin auf den reinen Wirkstoff (d.h. nicht auf Salze des reinen Wirkstoffs) bei den Spasmolytika auf die den Salzen jeweils zugrunde liegenden Kationen beziehungsweise Basen (letzteres z.B. beim Pramiverin).

20

Die Spasmolytika, die in Kombination mit dem Flupirtin verwendet werden, sind Spasmolytika mit ausgeprägter spasmolytischer Hauptwirkung und einer geringeren analgetischen Nebenwirkungskomponente. Es handelt sich hierbei um Spasmolytika, deren Wirkung darauf beruht, daß sie anticholinerg wirken.

25

30

Solche Spasmolytika sind beispielsweise Butylscopolaminium-, Fenpiverinium-, Trospium-, Pramiverin- und Cicloniumsalze sowie deren Derivate.

35

...

- 1 Das Flupirtin wird vorzugsweise als Säureadditionssalz
verwendet, wobei insbesondere die Salze mit Halogen-
wasserstoffsäuren (z.B. das Hydrochlorid) oder organi-
schen Säuren (z.B. Maleat oder das Gluconat) in Frage
5 kommen. Die Spasmolytika werden im allgemeinen in Form
ihrer Halogensalze verwendet wie z.B. das Chlorid, Bromid,
also z.B.:

Butylscopolaminiumbromid

Fenpiveriniumbromid

- 10 Trospiumchlorid

Pramiverin-Hydrochlorid

Cicloniumbromid

- 15 Das Flupirtin und die Spasmolytika können ganz allgemein
in Form ihrer Salze mit organischen oder anorganischen
Säuren, die zur Bildung von therapeutisch verwendbaren
Salzen geeignet sind, für die Kombination verwendet wer-
den. Als solche Säuren seien beispielsweise genannt:

- 20 Halogenwasserstoffsäuren, Schwefelsäure, Phosphorsäuren,
Salpetersäure, Perchlorsäure, organische Mono-, Di- oder
Tricarbonsäuren der aliphatischen, alicyclischen, aroma-
tischen oder heterocyclischen Reihe sowie Sulfonsäuren.
Beispiele hierfür sind:

- 25 Ameisen-, Essig-, Propion-, Bernstein-, Glykol-, Milch-,
Äpfel-, Wein-, Zitronen-, Ascorbin-, Malein-, Fumar-,
Hydroxymalein- oder Brenztraubensäure; Phenylessig-,
Benzoe-, p-Aminosalicylsäure, Embonsäure, Methansulfon-,
Ethansulfon-, Hydroxyethansulfon-, Ethylensulfonsäure;
30 Halogenbenzolsulfon-, Toluolsulfon-, Naphthalinsulfon-
säure oder Sulfanilsäure oder Gluconsäure.

- Die erfindungsgemäß zur Verwendung kommenden Spasmolytika
enthalten ein basisches Stickstoffatom, welches in quar-
tärer Form vorliegt. Wasserstoffatome, die sich an diesem
35 basischen Stickstoffatom befinden, können auch durch eine
oder zwei C_1-C_6 -Alkylgruppen ersetzt sein. Ebenso können

...

- 1 Alkylreste, die sich an diesem basischen Stickstoffatom befinden, durch einen oder zwei andere C_1-C_6 -Alkylreste ersetzt sein. Derartige Verbindungen werden als Derivate oder Gruppe der erfindungsgemäß verwendbaren Spasmolytika bezeichnet.
- 5 Die Alkylreste können gerade oder verzweigt sein. So kann beispielsweise im Falle des Butylscopolaminium-Kations der Methylrest und/oder der Butylrest an dem quartären basischen Stickstoffatom durch einen anderen C_1-C_6 -Alkylrest (Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Pentyl, Hexyl) ersetzt sein. Ebenso kann der Methylrest
- 10 am basischen Stickstoffatom des Fempiverinium-Kations durch einen anderen C_1-C_6 -Alkylrest ersetzt sein. Das Analoge gilt z.B. für das Ciclonium-Kation. Beim Pramiverin kann z.B. das Wasserstoffatom an dem
- 15 basischen Stickstoffatom durch einen C_1-C_6 -Alkylrest ersetzt sein; ebenfalls kann dann noch ein weiterer C_1-C_6 -Alkylrest zur Bildung des entsprechenden quartären Salzes vorliegen.

20

25

30

35

- 1 Die erfindungsgemäße Kombination zeigt beispielsweise
überraschend in folgenden Versuchsmodellen eine poten-
zierte spasmolytische Wirkung, die gegenüber dem spasmolytisch wirksamen Anteil der Kombination überadditiv ge-
steigert ist:
- 5 Meerschweinchendünndarm in situ, Kohletransport-Modell am Meerschweinchen, Gallenblasen-Modell an der Maus, Rattenblase in situ¹⁾, Rattenuterus in situ²⁾, Rattenuterus in vitro³⁾.
- 10 Beispielsweise wird am Meerschweinchendünndarm in situ (siehe Tabelle 1) bei einer Dosis von 100 mg/kg intraduodenal Butylscopolaminiumbromid und 30 mg/kg intraduodenal Flupirtin die spasmolytische Wirksamkeit des Butylscopolaminiumbromids um den Faktor 2 gesteigert.
- 15 Demgegenüber zeigt das Butylscopolaminiumbromid (allein) bei intraduodenaler Verabreichung keine dosisabhängige spasmolytische Wirkung. Erst durch die Kombination mit Flupirtin wird eine erhebliche Wirkungssteigerung erreicht, wobei diese Wirkung nun dosisabhängig ist.
- 20 Flupirtin alleine intraduodenal appliziert, besitzt am Meerschweinchendünndarm keine spasmolytische Wirksamkeit. Um so mehr überraschend ist es, daß beispielsweise nach der Kombinationsgabe von ansteigenden Mengen Flupirtin und einer konstanten Menge (100 mg/kg intraduodenal)
- 25 Butylscopolaminiumbromid das Flupirtin ebenfalls eine deutliche spasmolytische Wirkung zeigt, aus der sich beispielsweise für das Flupirtin in der Kombination eine ED₅₀ von 19,5 mg/kg ergibt (Berechnung der ED₅₀ mittels linearer Regression).
- 30
- 1) Postius, S, I. Szelenyi, J. Pharmacol. Methods 9, 53-61(1983)
- 2) in Anlehnung an die Methode gemäß 1)
- 3) De Jalon, Bayo, De Jalon = Farmacoterap. act. 3, 313 (1945); Pharmacological Experiments on isolated Preparations 2nd ed. E+S Livingstone Edinburgh and London 1970, Seite 92-93
- 35

- 1 Im Kohletransport-Modell am Meerschweinchen (siehe Tabelle 2) wird beispielsweise bei einer Dosis von 100 mg/kg per os Butylscopolaminiumbromid und 40 mg/kg per os Flupirtin-Hydrochlorid im Vergleich zu dem Versuch mit 40 mg/kg per os Flupirtin alleine verabreicht, der Kohletransport um den Faktor 2 gehemmt, bezogen auf die Wirksamkeit des Flupirtins allein. Die perorale ED₅₀ von Butylscopolaminiumbromid alleine verabreicht, beträgt beispielsweise an obigem Modell 132 mg/kg.

10

...

15

20

25

30

35

1 Die perorale ED₅₀ der spasmolytischen Komponente von
Flupirtin in der Kombination beträgt beispielsweise
92 mg/kg. Hingegen konnte beispielsweise eine perorale
ED₅₀ von Flupirtin, alleine verabreicht in einem Dosis-
5 bereich von 20 bis 80 mg/kg, aufgrund zu schwacher und
nicht dosisabhängiger Wirksamkeit nicht berechnet wer-
den.

Es ist überraschend, daß die analgetische Neben-
10 komponente des Spasmolytikums wie auch die analge-
tische Hauptwirkung des Flupirtin gesteigert wird
(Essigsäure-Writhing-Test an der Maus). Beispiels-
weise wird die analgetische Wirksamkeit von Flupir-
tin im Essigsäure-Writhing-Test (siehe Tabelle 3a)
15 in der Kombination mit Butylscopolaminiumbromid
überadditiv um den Faktor 31 gesteigert. Hierbei
wird Butylscopolaminiumbromid bei 1 mg/kg per os
konstant gehalten und Flupirtin in den Dosierungen
0,1; 0,5; 1; 2 und 4 mg/kg verabfolgt.
20 Beispielsweise wird die analgetische Wirksamkeit
von Butylscopolaminiumbromid im Essigsäure-Writhing-
Test in der Kombination mit Flupirtin um den Faktor
21 gesteigert. Hierbei wird Flupirtin bei 10 mg/kg
per os konstant gehalten und Butylscopolaminium-
25 bromid in den Dosierungen 0,01; 0,05; 0,1; 0,5;
mg/kg verabfolgt. Das Flupirtin wurde hier-
bei als Maleat, Gluconat oder Hydrochlorid unter-
sucht.
Das gleiche gilt zum Beispiel für die Kombination Flupirtin-
30 Cicloniumbromid gemäß Tabelle 3b.

Beispielsweise liegen die bereits analgetisch wirksamen
Dosen im Essigsäure-Writhing-Test an der Maus für die
Kombination bei 0,1 mg/kg per os Flupirtin und 1,0 mg/kg
35 per os Butylscopolaminiumbromid.

...

1

Beispielsweise liegen die bereits spasmolytisch wirksamen Dosen am Meerschweinchendünndarm in situ für die Kombination bei 30 mg/kg intraduodenal Flupirtin und 50 mg/kg intraduodenal Butylscopolaminiumbromid oder 20 mg/kg intraduodenal Flupirtin und 100 mg/kg intraduodenal Butylscopolaminiumbromid.

5

10

Beispielsweise liegen die bereits spasmolytisch wirksamen Dosen am Kohletransport-Modell am Meerschweinchen für die Kombination bei 20 mg/kg per os Flupirtin und 100 mg/kg per os Butylscopolaminiumbromid.

15

Beispielsweise liegen die bereits spasmolytisch wirksamen Dosen am Gallenblasen-Modell an der Maus (siehe Tabelle 4) für die Kombination bei 3 mg/kg per os Flupirtin und 100 mg/kg per os Butylscopolaminiumbromid.

20

Beispielsweise kommen als Dosisbereiche der Kombination für die Wirkung am Writhing-Test (Maus) folgende in Betracht:

25

0,1 - 44 mg/kg Flupirtin und 0,01 - 2 mg/kg Butylscopolaminiumbromid.

30

In dem Essigsäure-Writhing-Test an der Maus kann beispielsweise das Gewichtsverhältnis von Flupirtin zu dem Spasmolytikum Butylscopolaminiumbromid das folgende sein:

35

...

1

1 Gewichtsteil Flupirtin auf 10 Gewichtsteile Spasmolytikum, vorzugsweise 1 Gewichtsteil Flupirtin auf 1 Gewichtsteil Spasmolytikum, insbesondere 1 Gewichtsteil Flupirtin auf 0,001 bis 0,05 Gewichtsteile Spasmolytikum.

5

Beispielsweise ist die synergistische Wirkung am gleichen Tiermodell insbesondere in folgendem Bereich der Gewichtsverhältnisse von Flupirtin und Spasmolytikum zu beobachten:
Flupirtin : Butylscopolaminiumbromid von 10 : 0,01 bis 0,1 : 1.

10

15

Die Gesamtdosis für die Kombination in den Tierversuchen liegt beispielsweise zwischen 1,1 mg/kg und 200 mg/kg vorzugsweise zwischen 1,1 und 130 mg/kg insbesondere zwischen 1,1 und 100 mg/kg per os.

20

Beispielsweise erhält man rechnerisch für die synergistische analgetische Wirkung von Flupirtin und Spasmolytikum am Writhing-Test an der Maus bei: 1,4 mg/kg per os Flupirtin und 1 mg/kg per os Butylscopolaminiumbromid oder 10 mg/kg per os Flupirtin und 0,07 mg/kg per os Butylscopolaminiumbromid eine 50% Hemmung des Writhing-syndroms (= Schmerzhemmung).
Beispielsweise erhält man rechnerisch für die spasmolytische Wirkung von Flupirtin und Spasmolytikum am Meerschweinchendünndarm in situ bei 30 mg/kg per os Flupirtin und 49 mg/kg per os Butylscopolaminiumbromid oder 100 mg/kg per os Butylscopolaminiumbromid und 19,5 mg/kg per os Flupirtin eine 50% Hemmung des Acetylcholinspasmus.

25

30

35

...

- 1 Folgende Indikationen für die erfindungsgemäßen Kombinationen können in Betracht kommen: Akute und chronische spastische Schmerzzustände, Gallenkoliken, Spasmen im Bereich der Gallengänge, Gallenblasen- und Gallengangs-Dyskinesien,
- 5 Nierenkoliken, Schmerzen im Bereich der ableitenden Harnwege, der Harnblase und der Urethra, spastische Schmerzen im Bereich des Magen-Darm-Traktes, Tenesmen, Dysmenorrhoe, Nabelkoliken, postoperative Schmerzzustände, spastische Schmerzen vor, während und nach diagnostischen Maßnahmen
- 10 und therapeutischen Eingriffen, insbesondere im Bereich des Nierenbeckens und der ableitenden Harnwege, der Gallenblase und der Gallengänge sowie des Magen-Darm-Traktes einschließlich des Kolon und des Rektum.
- 15 Kontraindikationen: Engwinkelglaukom, Prostataadenom mit Restharnbildung, mechanische Stenosen im Bereich des Magen-Darmkanals, Tachyarrhythmie, Megacolon.

- 20 Die Tagesdosen der erfindungsgemäßen Kombination liegen beispielsweise bei 10 bis 900 mg (beispielsweise 10 bis 600 mg), vorzugsweise 50 bis 600 mg (beispielsweise 50 bis 400 mg), insbesondere 100 bis 400 mg (beispielsweise 100 bis 300 mg) Flupirtin und etwa 0,1 bis 150 mg, vorzugsweise 0,1 bis 100, insbesondere 0,5 bis 50 mg des
- 25 Spasmolytikums (bezogen auf das basische Kation).

- Die Tagesdosen können in Form einer einmaligen Verabreichung der gesamten Menge oder in Form von 1 bis 6 oder auch 1 bis 4 Teildosen pro Tag eingesetzt werden:
- 30 Im allgemeinen ist eine Verabreichung 1 x täglich oder 3 bis 4 x täglich bevorzugt.
- Für die Kombination von Flupirtin und Butylscopolaminiumbromid liegt die Tagesdosis im allgemeinen bei 100 bis 600 mg (beispielsweise 100 bis 500 mg) Flupirtin und etwa
- 35 10 bis 50 mg Butylscopolaminiumbromid 1 x täglich.
- Insbesondere liegt diese Dosis bei etwa 100 bis 400 mg Flupirtin und etwa 10 bis 30 mg Butylscopolaminiumbromid 1 x täglich. Bei mehreren Applikationen sind die genannten Dosen entsprechend zu teilen.
- ...

1 Im übrigen gelten hinsichtlich der spasmolytischen
Komponenten die hierfür in der Literatur bekannten
und vorgeschlagenen Tagesdosen (siehe beispielsweise
Tabelle 5).

5 Vorzugsweise wird das Arzneimittel peroral verabreicht.
Flupirtin und das jeweilige Spasmolytikum können
in jeweils getrennten Formulierungen oder zusammen
in einer galenischen Formulierung verwendet werden.
10 Entsprechend einer bevorzugten Ausführung der Erfindung
können die Arzneimittel in Form einer einzigen Dosis,
das heißt in Form einer Mischung zur peroralen, parenteralen
(intravenös, intramuskulär, subcutan), rektalen Verab-
folgung formuliert werden, beispielsweise in Form von
15 Tabletten, Kapseln, Pillen, Dragees, Suppositorien, Pellets,
einer Lösung, Suspension oder Emulsion, wobei die Wirk-
stoffe mit entsprechenden Hilfs- und Trägerstoffen
kombiniert werden. Bei der peroralen Form des Arzneimittels
ist auch eine Retardformulierung möglich.

20 Die als Wirkstoffe dienenden Verbindungen, das heißt
das Flupirtin und das jeweilige Spasmolytikum liegen
in der Dosierungseinheit in einem Gewichtsverhältnis
vor, daß auf ein Gewichtsteil Flupirtin 0,05 bis 150,
vorzugsweise 0,1 bis 100, insbesondere 0,1 bis 10
25 Gewichtsteile des Spasmolytikums kommen. Hierbei be-
ziehen sich die Gewichtsteile Spasmolytikum jeweils
auf das zugrunde liegende basische Kation des
Spasmolytikums beziehungsweise auf die freie Base
des Spasmolytikums. Bei Verwendung der Salze der
30 Spasmolytika gelten natürlich aufgrund des zusätz-
lichen Anions die jeweils auszurechnenden entsprechend
höheren Gewichtsmengen.

Beispielsweise werden für die Kombinationen mit den
35 Spasmolytika 1 bis 10 mg Butylscopolaminiumbromid

...

- 1 und 1 bis 200 mg (beispielsweise 1 bis 150 mg) Flupirtin,
vorzugsweise 2 bis 9 mg Butylscopolaminiumbromid und
10 bis 150 mg (beispielsweise 10 bis 100 mg) Flupirtin,
insbesondere 3 bis 7 mg Butylscopolaminiumbromid und
5 15 bis 100 mg (beispielsweise 15 bis 60 mg) Flupirtin
zum Arzneimittel formuliert.
Dies gilt nur für homogene Mischungen von Spasmolytikum
und Flupirtin in den oben angegebenen Gewichtsverhält-
nissen. Diese Angaben sind nicht zwingend bei Kapseln
10 und Zweischiichtentabletten.

...

15

20

25

30

35

1 Die Dosierungseinheit der erfindungsgemäßen Kombination
kann beispielsweise enthalten*:

5 a) bei peroralen Arzneiformen, welche ein Spasmolytikum
aus der Gruppe der Butylscopolaminiums Salze enthalten:
50 bis 300, vorzugsweise 100 bis 200, insbe-
sondere 100 bis 150 Flupirtin und 1 bis 40,
(beispielsweise 2 bis 35 mg), vorzugsweise 2
bis 30 (beispielsweise 4 bis 20), insbesondere
10 5 bis 15 (beispielsweise 10 mg) Spasmolytikum.
Diese Dosen können beispielsweise 1 bis 4,
vorzugsweise 1 bis 3, insbesondere 1 bis 2 mal
täglich verabreicht werden.

15 Bei peroralen Arzneiformen, welche ein Spasmolytikum
aus der Gruppe der Trospiumsalze enthalten:
50 bis 300, vorzugsweise 100 bis 200, insbesondere
100 bis 150 Flupirtin und 1 bis 10, vorzugsweise
2 bis 8 mg, insbesondere 2 bis 4 mg Spasmolytikum.
20 Diese Dosen können beispielsweise 1 bis 4, vor-
zugsweise 1 mal, insbesondere 1 bis 2 mal
täglich verabreicht werden.

25 Bei peroralen Arzneiformen, welche ein Spasmolytikum
aus der Gruppe der Pramiverinsalze enthalten:
50 bis 300, vorzugsweise 100 bis 200, insbe-
sondere 100 bis 150 Flupirtin und 1 bis 10, vor-
zugsweise 1 bis 6, insbesondere 2 bis 4 mg
Spasmolytikum.
30 Diese Dosen können beispielsweise 1 bis 4, vor-
zugsweise 1 bis 3, insbesondere 1 bis 2 mal
täglich verabreicht werden.

...
35 * Die angegebenen Gewichtsmengen für die Spasmolytika be-
ziehen sich jeweils auf die Base beziehungsweise das basische
Kation. Dasselbe gilt hinsichtlich des Flupirtins.

- 1 Bei peroralen Arzneiformen, welche ein Spasmolytikum
aus der Gruppe der Fenpiveriniumsalze enthalten:
50 bis 300, vorzugsweise 100 bis 200, insbesondere
100 bis 150 mg Flupirtin und 0,01 bis 1,0, vor-
5 zugsweise 0,05 bis 0,6, insbesondere 0,1 mg
Spasmolytikum.
Diese Dosen können beispielsweise 1 bis 4, vor-
zugsweise 1 bis 3, insbesondere 1 bis 2 mal
täglich verabreicht werden.
- 10 Bei peroralen Arzneiformen, welche ein Spasmolytikum
aus der Gruppe der Cicloniumsalze enthalten:
50 bis 300, vorzugsweise 100 bis 200, insbesondere
100 bis 150 mg Flupirtin und 2 bis 80, vorzugs-
15 weise 4 bis 40, insbesondere 10 bis 20 mg
Spasmolytikum.
Diese Dosen können beispielsweise 1 bis 4, vor-
zugsweise 1 bis 3, insbesondere 1 bis 2 mal
täglich verabreicht werden.
- 20 b) Bei parenteralen Arzneiformen, welche ein Spasmolytikum
aus der Gruppe der Butylscopolaminiumsalze enthalten:
50 bis 200, vorzugsweise 75 bis 150, insbesondere
100 mg Flupirtin und 0,01 bis 100, vorzugsweise
25 0,05 bis 50, insbesondere 0,1 bis 5 mg Spasmolytikum.
Diese Dosen können beispielsweise 1 bis 6, vor-
zugsweise 1 bis 4, insbesondere 1 bis 2 mal
täglich verabreicht werden.
- 30 Bei parenteralen Arzneiformen, welche ein
Spasmolytikum aus der Gruppe der Trosipiumsalze
enthalten:

....

- 1 50 bis 200, vorzugsweise 75 bis 150, insbesondere
100 mg Flupirtin und 0,01 bis 1,0, vorzugsweise
0,1 bis 0,6, insbesondere 0,2 bis 0,4 mg Spasmolytikum.
Diese Dosen können beispielsweise 1 bis 6, vor-
5 zugsweise 1 bis 4, insbesondere 1 bis 2 mal
täglich verabreicht werden.

- Bei parenteralen Arzneiformen, welche ein
Spasmolytikum aus der Gruppe der Pramiverinsalze
10 und Fenpiveriniumsalze enthalten:
50 bis 200, vorzugsweise 75 bis 150, insbesondere
100 mg Flupirtin und 0,5 bis 10 mg, vor-
zugsweise 1 bis 6, insbesondere 2 bis 4 mg.
Diese Dosen können beispielsweise 1 bis 6, insbe-
15 sondere 1 bis 4 mal oder auch 1 bis 2 mal
täglich verabreicht werden.

- Bei parenteralen Arzneiformen, welche ein
Spasmolytikum aus der Gruppe der Cicloniumsalsze
20 enthalten:
50 bis 200, vorzugsweise 75 bis 150, insbesondere
100 mg Flupirtin, vorzugsweise 2 bis 50,
insbesondere 4 bis 25 mg Spasmolytikum.
Diese Dosen können beispielsweise 1 bis 4, vor-
25 zugsweise 1 bis 3, insbesondere 1 bis 2 mal
täglich verabreicht werden.

- c) Bei rektalen Arzneiformen, welche ein Spasmolytikum
aus der Gruppe der Butylscopolaminiumsalsze enthalten:
30 75 bis 450, vorzugsweise 75 bis 300, insbesondere
100 bis 200 mg Flupirtin und 1 bis 40, vorzugsweise
2 bis 30, insbesondere 5 bis 15 (beispielsweise 10 mg).
Diese Dosen können beispielsweise 1 bis 4, insbe-
sondere 1 bis 3 oder auch 1 bis 2 mal täglich
35 verabreicht werden.

...

- 1 Bei rektalen Arzneiformen, welche ein Spasmolytikum aus der Gruppe der Pramiverinsalze enthalten:
75 bis 450, vorzugsweise 75 bis 300, insbesondere 100 bis 200 mg Flupirtin und 1 bis 20, vorzugsweise 2 bis 10, insbesondere 4 bis 8 mg Spasmolytikum.
5 Diese Dosen können beispielsweise 1 bis 4, insbesondere 1 bis 3 mal oder auch 1 bis 2 mal täglich verabreicht werden.
- 10 Bei rektalen Arzneiformen, welche ein Spasmolytikum aus der Gruppe der Fenpiveriniumsalze enthalten:
75 bis 450, vorzugsweise 75 bis 300, insbesondere 100 bis 200 mg Flupirtin und 0,01 bis 1, vorzugsweise 0,01 bis 0,8 mg, insbesondere 0,1 bis
15 0,2 mg Spasmolytikum.
Diese Dosen können beispielsweise 1 bis 4, insbesondere 1 bis 3 mal täglich oder auch 1 bis 2 mal täglich verabreicht werden.
- 20 Bei rektalen Arzneiformen, welche ein Spasmolytikum aus der Gruppe der Cicloniumsalze enthalten:
75 bis 450, vorzugsweise 75 bis 300, insbesondere 100 bis 200 mg Flupirtin und 1 bis 100, vorzugsweise 2 bis 60 mg, insbesondere 5 bis 40 (beispielsweise 10 bis 20 mg) Spasmolytikum.
25 Diese Dosen können beispielsweise 1 bis 4, insbesondere 1 bis 3 mal oder auch 1 bis 2 mal täglich verabreicht werden.
- 30 Die akute Toxizität der erfindungsgemäßen Kombinationen an der Maus (ausgedrückt durch die LD₅₀ mg/kg; Methode

...

- 1 Litchfield und Wilcoxon, J. Pharmacol. Exper. Ther. 95 :
99, 1949) liegt beispielsweise für die Kombination mit
Flupirtin und Butylscopolaminiumbromid (1 : 1) bei oraler
Applikation bei 618 mg/kg beziehungsweise oberhalb von
5 613 mg/kg Körpergewicht. Beispielsweise beträgt die LD₅₀
von Flupirtin alleine per os an der Maus: 552 mg/kg.

- Beispielsweise enthält die bevorzugte Dosierungseinheit
für die Kombination von Flupirtin und Butylscopolaminium-
10 bromid 100 mg bis 600 mg (beispielsweise 100 bis 500 mg)
Flupirtin und 10 bis 50 mg Butylscopolaminiumbromid.
Insbesondere beträgt für die Kombination von Flupirtin
und Butylscopolaminiumbromid diese Dosierungseinheit
100 bis 400 mg Flupirtin und 10 bis 30 mg Butylscopolaminium-
15 bromid. Diese Dosierungseinheit kann zum Beispiel 1 bis 6,
vorzugsweise 2 bis 4, insbesondere 2 bis 3 mal verab-
reicht werden.

- Beispielsweise enthält die bevorzugte Dosierungseinheit
20 für die Kombination von Flupirtin und Pramiverin-HCl 100
mg bis 600 mg (beispielsweise 100 bis 500 mg) Flupirtin
und 1 bis 12 mg Pramiverin-HCl. Insbesondere beträgt
für die Kombination von Flupirtin und Pramiverin-HCl
diese Dosierungseinheit 100 bis 400 mg Flupirtin und
25 2 bis 4 mg Pramiverin-HCl.

- Beispielsweise beträgt die bevorzugte Dosierungseinheit
für die Kombination von Flupirtin und Trospiumchlorid
100 bis 600 mg (beispielsweise 100 bis 500 mg) Flupirtin
30 und 0,2 bis 12 mg Trospiumchlorid. Insbesondere beträgt
für die Kombination von Flupirtin und Trospiumchlorid
diese Dosierungseinheit 100 bis 400 mg Flupirtin und
0,2 bis 5 mg Trospiumchlorid. Diese Dosierungseinheit
kann zum Beispiel 1 bis 6, vorzugsweise 1 bis 4,
35 insbesondere 2 bis 3 mal verabreicht werden.

...

- 1 Beispielsweise beträgt die bevorzugte Dosierungseinheit
für die Kombination von Flupirtin und Fenpiverinium-
bromid 100 bis 600 mg (beispielsweise 100 bis 500 mg)
Flupirtin und 0,05 bis 0,8 mg Fenpiveriniumbromid.
- 5 Insbesondere beträgt für die Kombination von Flupirtin
und Fenpiveriniumbromid diese Dosierungseinheit 100 bis
400 mg Flupirtin und 0,1 bis 0,6 mg Fenpiveriniumbromid.
Diese Dosierungseinheit kann zum Beispiel 1 bis 6,
vorzugsweise 1 bis 4, insbesondere 2 bis 3 mal
- 10 verabreicht werden.

- Beispielsweise beträgt die bevorzugte Dosierungseinheit
für die Kombination von Flupirtin und Cicloniumbromid
100 mg bis 600 mg (beispielsweise 100 bis 500 mg) Flupirtin
- 15 und 10 bis 60 Cicloniumbromid. Insbesondere beträgt
für die Kombination von Flupirtin und Cicloniumbromid
diese Dosierungseinheit 100 bis 400 mg Flupirtin und
20 bis 40 Cicloniumbromid. Diese Dosierungseinheit kann
zum Beispiel 1 bis 6, vorzugsweise 1 bis 4, insbe-
- 20 sondere 2 bis 3 mal verabreicht werden.

- Selbstverständlich können auch galenische Zubereitungen
hergestellt werden, welche die oben angegebene Dosierungs-
einheit 2- bis beispielsweise 6mal enthalten. So können
- 25 beispielsweise Tabletten oder Kapseln der erfindungsge-
mäßigen Kombination hergestellt werden, die 25 - 900 mg
der Flupirtin-Komponente enthalten. (Bei der Verabreichung
in Form von Granulaten, Pellets oder Pulvern (verpackt in
Sachets) liegen beispielsweise 25 bis 4000 mg Flupirtin vor.)

30

...

35

1

Die erfindungsgemäße Kombination ist zur Herstellung pharmazeutischer Zusammensetzungen und Zubereitungen geeignet. Die pharmazeutischen Zusammensetzungen beziehungsweise Arzneimittel enthalten als Wirkstoff Flupirtin

5

in Mischung mit anderen pharmakologisch beziehungsweise pharmazeutisch wirksamen Stoffen. Die Herstellung der Arzneimittel erfolgt in bekannter Weise, wobei die bekannten und üblichen pharmazeutischen Hilfsstoffe sowie sonstige übliche Träger- und Verdünnungsmittel verwendet werden können.

10

Als derartige Träger- und Hilfsstoffe kommen zum Beispiel solche Stoffe in Frage, die in folgenden Literaturstellen als Hilfsstoffe für Pharmazie, Kosmetik und angrenzende Gebiete empfohlen beziehungsweise angegeben sind: Ullmanns Encyklopädie der technischen Chemie, Band 4 (1953), Seite 1 bis 39; Journal of Pharmaceutical Sciences, Band 52 (1963), Seite 918 u. ff., H.v.Czetsch-Lindenwald, Hilfsstoffe für Pharmazie und angrenzende Gebiete; Pharm. Ind., Heft 2, 1961, Seite 72 u. ff.; Dr. H. P. Fiedler, Lexikon der Hilfsstoffe für Pharmazie, Kosmetik und angrenzende Gebiete, 2. Auflage, Editio Cantor Aulendorf in Württemberg 1981.

20

25

Beispiele hierfür sind Gelatine, natürliche Zucker wie Rohrzucker oder Milchzucker, Lecithin, Pektin, Stärke (zum Beispiel Maisstärke) sowie Stärkederivate, Cyclodextrine und Cyclodextrinderivate,

30

35

...

1 Polyvinylpyrrolidon, Gelatine, Gummi arabicum,
Alginsäure, Tylose, Talkum, Lycopodium, Kiesel-
säure (zum Beispiel kolloidale), Cellulose, Cellu-
5 losederivate (zum Beispiel Celluloseether), bei
denen die Cellulose-Hydroxygruppen teilweise mit
niederen gesättigten aliphatischen Alkoholen und/
oder niederen gesättigten aliphatischen Oxyalko-
10 holen verethert sind (zum Beispiel Methylcellu-
lose, Hydroxypropylmethylcellulose, Hydroxypropyl-
methylcellulosephthalat), Stearate, Magnesium- und
Calciumsalze von Fettsäuren mit 12 bis 22 C-Atomen,
insbesondere der gesättigten (zum Beispiel Steara-
15 te), Emulgatoren, Öle und Fette, insbesondere
pflanzliche (zum Beispiel Erdnussöl, Rizinusöl,
Olivenöl, Sesamöl, Baumwollsaatöl, Maisöl, Weizen-
keimöl, Sonnenblumensamenöl, Kabeljau-Leberöl,
Mono-, Di- und Triglyceride von gesättigten Fett-
20 säuren $C_{12}H_{24}O_2$ bis $C_{18}H_{36}O_2$ und deren Gemische),
pharmazeutisch verträgliche ein- oder mehrwertige
Alkohole und Polyglykole wie Polyethylenglykole
sowie Derivate hiervon, Ester von aliphatischen
gesättigten oder ungesättigten Fettsäuren (2 bis
25 22 C-Atome, insbesondere 10 bis 18 C-Atome) mit
einwertigen aliphatischen Alkoholen (1 bis 20
C-Atome) oder mehrwertigen Alkoholen wie Glykolen,
Glycerin, Diethylenglykol, Pentaerythrit, Sorbit,
Mannit und so weiter, die gegebenenfalls auch ver-
ethert sein können, Ester der Zitronensäure mit
30 primären Alkoholen und Essigsäure, Benzylbenzoat,
Dioxolane, Glyzerinformale, Tetrahydrofurfuryl-
alkohol, Polyglykolether mit C_1 - C_{12} -Alkoholen,

...

1

Dimethylacetamid, Lactamide, Lactate, Ethylcarbonate, Silicone (insbesondere mittelviskose Polydimethylsiloxane), Calciumcarbonat, Natriumcarbonat, Calciumphosphat, Natriumphosphat, Magnesiumcarbonat und ähnliche.

5

Als weitere Hilfsstoffe kommen auch Stoffe in Frage, die den Zerfall bewirken (sogenannte Sprengmittel) wie: quervernetztes Polyvinylpyrrolidon, Natriumcarboxymethylstärke, Natriumcarboxymethylcellulose oder mikrokristalline Cellulose. Ebenfalls können bekannte Hüllstoffe verwendet werden wie zum Beispiel: Polyacrylsäureester, Celluloseether und ähnliche.

15

Zur Herstellung von Lösungen und Suspensionen kommen beispielsweise Wasser oder physiologisch verträgliche organische Lösungsmittel in Frage, wie zum Beispiel Ethanol, 1,2-Propylenglykol, Polyglykole und deren Derivate, Dimethylsulfoxid, Fettalkohole, Triglyceride, Partialester des Glycerins, Paraffine und ähnliche. Für injizierbare Lösungen oder Suspensionen kommen zum Beispiel nicht-toxische parenteral verträgliche Verdünnungsmittel oder Lösungsmittel in Frage, wie zum Beispiel: 1,3-Butandiol, Ethanol, 1,2-Propylenglykol, Polyglykole, vorzugsweise in Mischung mit Wasser, Ringer's Lösung, isotonische Kochsalzlösung oder auch Öle einschließlich synthetischer Mono- oder Diglyceride oder Fettsäuren wie Oleinsäure.

20

25

30

...

1

Bei der Herstellung der Zubereitungen können bekannte und übliche Lösungsvermittler, beziehungsweise Emulgatoren, verwendet werden. Als Lösungsvermittler und Emulgatoren kommen beispielsweise in Frage: Polyvinylpyrrolidon, Sorbitanfettsäureester wie Sorbitantriöleat, Phosphatide, wie Lecithin, Acacia, Traganth, polyoxyethyliertes Sorbitanmonooleat und andere ethoxylierte Fettsäureester des Sorbitan, polyoxyethylierte Fette, polyoxyethylierte Oleotriglyceride, linolisierte Oleotriglyceride, Polyethylenoxid-Kondensationsprodukte von Fettalkoholen, Alkylphenolen oder Fettsäuren oder auch 1-Methyl-3-(2-hydroxyethyl)-imidazolin-(2). Polyoxyethyliert bedeutet hierbei, daß die betreffenden Stoffe Polyoxyethylenketten enthalten, deren Polymerisationsgrad im allgemeinen zwischen 2 bis 40 und insbesondere zwischen 10 bis 20 liegt. Solche polyoxyethylierten Stoffe können beispielsweise durch Umsetzung von hydroxylgruppenhaltigen Verbindungen (beispielsweise Mono- oder Diglyceride oder ungesättigte Verbindungen wie zum Beispiel solchen die Ölsäurereste enthalten) mit Ethylenoxyd erhalten werden (zum Beispiel 40 Mol Ethylenoxide pro Mol Glycerid). Beispiele für Oleotriglyceride sind Olivenöl, Erdnussöl, Rizinusöl, Sesamöl, Baumwollsaatöl, Maisöl. Siehe auch Dr. H. P. Fiedler "Lexikon der Hilfsstoffe für Pharmazie, Kosmetik und angrenzende Gebiete" 1971, S. 191 - 195.

...

35

1

Darüberhinaus ist der Zusatz von Konservierungsmitteln, Stabilisatoren, Puffersubstanzen, zum Beispiel Calciumhydrogenphosphat, kolloidales Aluminiumhydroxyd, Geschmackskorrigentien, Süß-

5

mitteln, Farbstoffen, Antioxydantien und Komplexbildnern (zum Beispiel Ethylendiaminotetraessigsäure) und dergleichen möglich.

10

Gegebenenfalls ist zur Stabilisierung der Wirkstoffmoleküle mit physiologisch verträglichen Säuren oder Puffern auf einen pH-Bereich von ca. 2 bis 8 einzustellen. Im allgemeinen wird ein möglichst neutraler bis schwach saurer (bis pH 5) pH-Wert bevorzugt.

15

Als Antioxydantien kommen beispielsweise Natriummetabisulfit, Ascorbinsäure, Aceton- Natriumdisulfit, Gallussäure, Gallussäure-alkylester, Butylhydroxyanisol, Nordihydroguajaretsäure, Tocopherole sowie Tocopherole + Synergisten (Stoffe, die Schwermetalle durch Komplexbildung binden, beispielsweise Lecithin, Ascorbinsäure, Phosphorsäure) zur Anwendung. Der Zusatz der Synergisten steigert die antioxygene Wirkung der Tocopherole erheblich.

25

Als Konservierungsmittel kommen beispielsweise Sorbinsäure, p-Hydroxybenzoësäureester (zum Beispiel Nieder-alkylester), Benzoësäure, Natriumbenzoat, Trichlorisobutylalkohol, Phenol, Kresol, Benzethonium und Formalinderivate in Betracht.

30

...

1 Die pharmazeutische und galenische Handhabung der
erfindungsgemäßen Verbindungen erfolgt nach den
üblichen Standardmethoden. Beispielsweise werden
5 Wirkstoff(e) und Hilfs- beziehungsweise Träger-
stoffe durch Rühren oder Homogenisieren (zum Bei-
spiel mittels üblicher Mischgeräte) gut ver-
mischt, wobei im allgemeinen bei Temperaturen
zwischen 20 und 80° C, vorzugsweise 20 bis 50° C,
10 insbesondere bei Raumtemperaturen gearbeitet
wird. Im übrigen wird auf folgende Standardwerke
verwiesen: Sucker, Fuchs, Speiser, Pharmazeutische
Technologie, Thieme-Verlag Stuttgart, 1978;
Voigt, Lehrbuch der pharmazeutischen Technologie,
15 3. Auflage, Verlag Chemie, Weinheim und New York,
1979; List, Arzneiformenlehre, Wissenschaftliche
Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart, 1976.

...

20

25

30

35

1

Beschreibung der angeführten pharmakologischen
Testmodelle

5

Kohletransport-Modell (Einfluß auf die Magen-
Darm-Passage, Meerschweinchen)

- 10 In Anlehnung an KOMLOS und PETÖCZ¹⁾(1970) Arzneim.
Forsch. 20, 1338 - 1357 erhielten Meerschweinchen
30 Minuten nach der Substanzgabe eine 10%ige Kohle-
suspension in entmineralisiertem Wasser in einem
Volumen von 1 ml / Tier mit der Magensonde verab-
15 reicht. 0,5 Stunden später wurden die Tiere ge-
tötet und, vom Magen ausgehend, einmal die Gesamt-
länge des Darms, zum anderen die von der Kohle ge-
schwärzte Strecke gemessen. Die von der Kohle
durchwanderte Strecke wurde in Prozent der Gesamt-
20 länge umgerechnet, um die verschiedene Darmlänge
der einzelnen Tiere bei der Beurteilung der Sub-
stanzwirkung auszugleichen. Die Wirkung auf die
Magen-Darm-Passage ergab sich aus dem Vergleich
zwischen den Kontroll- und den mit den Substanzen
25 behandelten Tieren (Mittelwerte). Ermittlung der
ED₅₀ (Dosis in mg/kg bei der 50% Hemmung des
Kohletransports vorliegt) mittels linearer Re-
gression.
Hemmung des Kohletransports bedeutet spasmolyti-
30 scher Effekt. Je größer diese Hemmung desto größer
ist auch der spasmolytische Effekt.

35 ¹⁾ und Modifikation

1

Essigsäure-Test (Writhing-Test) an der Maus:

5

10 Im Essigsäure-Test nach Koster et. al. (Fed.
Proc., Band 18, 1959, Seite 412) wird der Schmerz-
reiz durch eine intraperitoneale Injektion verdünnter
Essigsäure (1 %) ausgelöst. Die Schmerzreaktion äußert
sich als ein charakteristisches Strecken der Tiere
("writhing syndrom"), das in unregelmäßigen Zeitab-
ständen längere Zeit nach der Essigsäure-Injektion
anhält. Die dosisabhängige Hemmung der Häufigkeit
15 der Streckbewegungen 30 Minuten nach Essigsäureinjektion gegenüber
einer unbehandelten Kontrollgruppe wird als analgetische Wirkung in
Prozent ausgedrückt. Die Auswertung erfolgt durch
Bestimmung der ED_{50} (Methode der linearen Regression).
Die ED_{50} ist die Dosis in mg/kg, bei der rechnerisch
20 eine 50%ige Hemmung des "Writhingsyndroms"
vorliegt.

Der Essigsäure-Test zeichnet sich dadurch aus, daß
nicht nur die Wirkung von starken, zentral wirksamen
Analgetika, sondern auch von überwiegend peripher
25 wirksamen Analgetika-Antipyretika und antiphlogistisch
wirksamen Pharmaka wie Phenylbutazon, Indometacin
und andere nachweisbar ist. Damit weist die
Wirkung in dieser Versuchsanordnung auf eine periphere
Komponente der Analgesie hin.

30

...

35

1

SPASMOLYSE AM MEERSCHWEINCHENDÜNNDARM

5

Mit Urethan narkotisierten Meerschweinchen (1,8 g/kg subkutan) wird nach Tracheotomie (Einbinden einer Trachealkanüle zur Atmungserleichterung) ein Ballonkatheter in das Ileum eingeführt und mit Luft gefüllt.

10

Der Darm führt rhythmische Kontraktionen aus, die sogenannte Peristaltik (füllungsabhängig), wodurch ein Druck auf den Gummiballon ausgeübt wird. Die ausgeübten Drücke und deren Veränderungen werden über Druckaufnehmer an den der Ballonkatheter angeschlossen ist und Trägerfrequenzbrücke (TF der

15

Fa. Hellige) auf einem Linearschreiber aufgezeichnet. Es kann zum einen die Spontanperistaltik, zum anderen die durch Superfusionsgabe von Spasmodika (Acetylcholinjodid, Bariumchlorid oder Carbachol) ausgelösten Spasmen gemessen werden. Durch vorher-

20

gehende intravenöse oder intraduodenale Gabe von Spasmolytika wird die Höhe der ausgelösten Spasmen gehemmt und kann in Prozent Spasmolyse gegenüber einem Ausgangswert ermittelt werden. Als spasmolytischer Effekt beziehungsweise Spasmolyse wird angegeben, um wieviel Prozent der durch das Spasmogen (z.B. Acetylcholinjodid) ausgelöste Spasmus gehemmt ist gegenüber dem Wert, der von dem Spasmogen herührt (am gleichen Tier).

25

30

Ermittlung der ED_{50} (Dosis in mg/kg, bei der 50% Spasmolyse vorliegt) mittels linearer Regression.

35

...

1 Gallenblasen-Modell an der Maus

Der Versuch wird in Anlehnung an die Methode von Val-
secchi und Toson J. Pharmacol. Methods 7, 193 ff. (1982),
5 durchgeführt.

Das Prinzip dieser Methode ist die gravimetrische
Messung der Gallenblase der Maus.

10 Durch Verabreichung von Eigelb wird die Gallenblase
zur Abgabe von Gallenflüssigkeit angeregt. Diese Ab-
gabe erfolgt durch natürliche Spasmen der Gallenblase.
Durch vorherige Verabreichung einer spasmolytisch wir-
kenden Testsubstanz werden diese Spasmen der Gallenbla-
se gehemmt und damit ebenfalls die Abgabe der Gallen-
15 flüssigkeit.

Je schwerer also die Gallenblase nach der Eigelb-Ver-
abreichung ist, desto weniger Gallenflüssigkeit hat sie
abgegeben. Das Gewicht der Gallenblase bei diesem Ver-
such ist daher ein Maß für den spasmolytischen Effekt
20 einer Substanz.

Die zu prüfenden Substanzen werden in 1%iger Metho-
celsuspension peroral an die Tiere verabreicht. Pro
Dosis wurden 10 Tiere eingesetzt. Die Kontrolltiere
25 erhalten Methocel in der entsprechenden Menge.

Applikationsvolumen: 30 ml/kg

Aus Gründen der Auswertung müssen 2 Kontrollgruppen
vorhanden sein.

15 Minuten nach Substanzgabe erhalten Tiere der
30 Kontrollgruppe Nr. 1 1 ml NaCl 0,9 % / Tier peroral,
die andere Kontrollgruppe Nr. 2 sowie die Substanz-
gruppen erhalten 1 ml Eigelbsuspension 30% / Tier
peroral.

Die Eigelbsuspension besteht aus 3 Gewichtsteilen
35 Eigelb in 7 Gewichtsteilen NaCl 0,9%; aus diesem
Grund erhält auch Kontrollgruppe Nr. 1 1 ml NaCl 0,9%.

1 30 Minuten nach Substanzgabe werden die Tiere
mittels Ether getötet. Die Gallenblase wird präpa-
riert und gewogen.

5. Statistik

Die Auswertung erfolgte nach der Formel:

$$\frac{A - B}{C - B} \times 100 = \% \text{ Wirkung}$$

$$A - B$$

10 wobei A den arithmetischen Mittelwert der jeweiligen
Substanzgruppe bezeichnet, B den der Eigelbkontrolle
und C den der Methocelkontrolle (Kontrollgruppe
Nr. 1) darstellt.

Literatur

15 B. Valsecchi und G. Toson:
Journal of Pharmacological Methods 7
193 - 195 (1982)

20

...

25

30

35

1

T a b e l l e 1

Wirkung am Meerschweinchendünndarm in situ

5 Spasmogen : Acetylcholinjodid 1×10^{-4} g/ml

Wirkstoff, Kombination	Dosis (mg/kg) intraduodenal	Anzahl der Tiere	% spasmolytischer Effekt (negativer Wert) ED ₅₀ in mg/kg 30 Minu- ten nach Verabreichung	
10				
Flupirtin (Maleat)	10.0	6	kein spasmolyti- scher Effekt.	
allein	30.0	6		
	50.0	4		
15				
Butylscopolaminium- bromid allein	50.0	6	- 13.1%	diese Hemmung ist nicht dosisabhängig und daher eine ED ₅₀ nicht be- stimmbar.
	100.0	6	- 37.9%	
	200.0	6	- 35.0%	
20				
	Butylscopolami- niumbromid		von Butylscopolaminium- bromid	
Flupirtin (Maleat, 30.0 mg/kg)+ Butyl- scopolaminiumbromid	10.0	6	- 8.8%	ED ₅₀
	50.0	6	- 45.1%	48.6 mg/kg
	100.0	6	- 73.5%	
30				
100.0 mg/kg Butylsco- polaminiumbromid + Flupirtin (Maleat)	Flupirtin(Maleat)		von Flupirtin (Maleat)	
	10.0	6	- 12.3%	ED ₅₀
	20.0	6	- 52.5%	19.48 mg/kg
	30.0	6	- 73.5%	

35

Methode: Berechnung der ED₅₀ mittels linearer Regression

...

1

T a b e l l e 2

Wirkung im Kohletransport-Modell beim Meerschweinchen
In jeder Dosisgruppe wurden 6 Tiere verwendet.

5Wirkstoff, Kombination	Dosis (mg/kg) peroral	spasmolytischer Effekt	
		Hemmung in % (negative Werte:)	ED ₅₀ (*) in mg/kg
Flupirtin (HCl)			
Flupirtin (HCl)	20.0	- 11.73%	nicht dosisabhängiger,
10Allein	40.0	- 21.55%	nur sehr schwacher
	80.0	- 18.70%	Effekt
Butylscopola- miniumbromid			
15Butylscopolami- niumbromid	30.0	- 8.16%	131.6
allein	100.0	- 58.39%	
	300.0	- 61.62%	
Butylscopolaminium- bromid (100 mg/kg)			
+ Flupirtin (HCl)	1.0	- 1.3%	91.8
	10.0	+ 5.1%	
	20.0	- 35.2%	
25	40.0	- 45.0%	
	80.0	- 50.3%	
	100.0	- 54.3%	

(*) Berechnung der ED₅₀ mittels linearer Regression

30

35

...

T a b e l l e 3a
 1 Analgetische Wirkung im Writhing-Test (NMRI-Maus)
 (Koster et.al.: Fed.Proc. 18, 412 (1959))

Wirkstoff, 5 Kombination	Dosis (mg/kg) per os	Wirkung in % Mittel von je 10 Mäusen	ED ₅₀ nach 30 Minuten in mg/kg
10 Flupirtin (Gluconat) allein	0.56	19.2%	43.9
	1.12	28.0%	
	2.24	37.6%	
	4.47	46.4%	
	8.93	38.4%	
	17.85	22.4%	
	35.7	61.6%	
15 Flupirtin (Maleat) allein	20.0	12.0%	44.7
	40.0	54.0%	
	80.0	70.0%	
20 Butylscopolaminium- bromid allein	0.5	22.4%	1.5
	1.0	48.4%	
	2.0	64.6%	
	4.0	59.0%	
25 10 mg/kg Flupirtin (HCl) Butylscopola- miniumbromid + Butylscopolaminium- bromid	0.01	25.2%	0.07
	0.05	48.3%	
	0.1	60.1%	
	0.5	68.5%	
30 1.0 mg/kg Butylscopolaminium- bromid + Flupirtin (HCl)	0.1	30.8%	1.4
	0.5	36.8%	
	1.0	53.4%	
	2.0	52.6%	
	4.0	56.4%	

Methode 1: Berechnung der ED₅₀ mittels linearer Regression

1 Tabelle 3b

Analgetische Wirkung im Writhing-Test (NMRI-Maus)

Koster et al, Fed. Proc. 18, 412 (1959)

5

Wirkstoff, Kombination	Dosis (mg/kg) per os	Wirkung in % Mittel von je 10 Mäusen	ED ₅₀ nach 30 Minuten in mg/kg
Cicloniumbromid allein	0.01	18.5	Cicloniumbromid
	0.1	46,3	allein
	0.5	53,1	0.26
Cicloniumbromid + 2.24 mg/kg	Ciclonium- bromid 0.001	33.1	Cicloniumbromid
Flupirtin (HCl)	0.01	53.1	0.01
	0.05	58.1	

20

Bestimmung der ED₅₀: mittels linearer Regression

25

30

35

T a b e l l e 4

1 Wirkung am Gallenblasen-Modell an der NMRI-Maus.
(Valsecchi and Toson, J. Pharmacol. Methods 7, 193-195, 1982)
In jeder Dosisgruppe wurden 10 Tiere verwendet.

5 Wirkstoff, Kombination	Dosis (mg/kg) peroral	spasmolytischer Effekt in %	ED ₅₀ (*) in mg/kg
	Flupirtin (HCl)		Flupirtin (HCl)
Flupirtin (HCl)	1.0	30.06%	
10allein	3.0	64.36%	2.4
	10.0	69.25%	
Butylscopolaminium- bromid	3.0	4.6%	von Butyl- scopolamini- umbromid
15allein	10.0	19.1%	
	30.0	20.7%	116.6
	100.0	35.9%	
	300.0	76.6%	
3 mg/kg 20Flupirtin (HCl)	Butylscopolami- niumbromid		von Butyl- scopolamini- umbromid
+ Butylscopolami- niumbromid	1.0	2.70%	
	10.0	38.30%	
25	30.0	24.10%	100.2
	100.0	54.80%	
Butylscopolaminium- bromid (100 mg/kg)	Flupirtin (HCl)		von Flupirtin (HCl)
30+ Flupirtin (HCl)	1.0	23.7%	
	3.0	31.9%	3.7
	10.0	65.5%	
	30.0	125.6%	

(*) Berechnung der ED₅₀ mittels linearer Regression
35

...

1 T a b e l l e 5

Dosen für die spasmolytische Komponente

Substanz	Tagesdosen	Einzel Dosen	tägliche Applikations- häufigkeit
5 Butylscopolami- niumbromid Dragees	30 - 50 mg	10 mg	3 - 5
Butylscopolami- niumbromid Suppositorien	10 - 20 mg	10 mg	1 - 2
10 Butylscopolami- niumbromid Ampulle	20 mg	20 mg	1
Pramiverin Ampulle	2,25 - 4,5 mg	2,25 mg	1 - 2
15 Pramiverin Tropfen	25 Tropfen 3 x täglich	1 ml = 2 mg	3 - 4
Pramiverin Suppositorien	6 - 12 mg	6 mg	1 - 2
20 Trospiumchlorid Ampulle	0,2 - 0,4 mg	2 ml = 0,2 mg	1 - 2
Trospiumchlorid Suppositorien	1 - 5 mg	1 mg	1 - 5
Trospiumchlorid Tabletten	2 - 12 mg	2 mg	1 - 3
25 Fenpiverinium- bromid Ampulle	2 - 5 ml 0,05 - 0,1 mg	5 ml = 0,1 mg	1 - 2
Fenpiverinium- bromid Tabletten	0,1 - 0,8	0,1 mg	1 - 4
30 Fenpiverinium- bromid Suppositorien	0,2 - 0,3 mg	0,1 mg	2 - 3
Cicloniumbromid Ampulle	12,5 - 25 mg	1 ml = 5 mg	1
35 Cicloniumbromid Tabletten	20 - 60 mg	10 mg	2 - 3
Cicloniumbromid Suppositorien	40 - 60 mg	20 mg	2 - 3

1.

Beispiel 1

5 Kapseln mit 40 mg Flupirtinmaleat und 5 mg Butylscopolaminiumbromid:

80 g Flupirtinmaleat werden mit 10 g Butylscopolaminiumbromid und 160 g Cellulose gemischt und anschließend mit
10 einer Lösung von 3 g Kollidon VA 64 (BASF)* in 115 ml Wasser in üblicher Weise granuliert. Das getrocknete Granulat wird durch ein Sieb der Maschenweite 0,8 mm gegeben und anschließend mit 4 g Magnesiumstearat, 1 g Hochdispersem Siliciumdioxid und 42 g modifizierter
15 Stärke (Starch 1500/Colorcon)** gemischt.

Die Mischung wird zu jeweils 150 mg in Hartgelatine-kapseln der Größe 3 gefüllt.

20 Eine Kapsel enthält 40 mg Flupirtinmaleat und 5 mg Butylscopolaminiumbromid.
Analog können Kapseln hergestellt werden, die zum Beispiel 100 mg Flupirtinmaleat und 10 mg N-Butylscopolaminiumbromid enthalten.

25 * Kollidon VA 64 ist ein Vinylpyrrolidon-Vinylacetat-Copolymerisat 60:40

** Bei der modifizierten Stärke handelt es sich um eine freifließende und teilweise kaltwasserlösliche Maisstärke; diese Modifikation erfolgt durch rein physikalische Maßnahmen.
30

...

35

1

Beispiel 2

5 Suppositorien mit 40 mg Flupirtinmaleat und 5 mg Butyl-
scopolaminiumbromid:

20 g Flupirtinmaleat und 2,5 g Butylscopolaminiumbromid
werden in 997,5 g geschmolzenem Hartfett* suspendiert.

10 Nach Homogenisierung wird die Suspension in üblicher
Weise in Hohlzellen von 2,3 ml ausgegossen und abgekühlt.

Ein Suppositorium vom Gewicht 2,04 g enthält 40 mg Flu-
pirtinmaleat und 5 mg Butylscopolaminiumbromid.

15

Analog können zum Beispiel Suppositorien hergestellt
werden, die zum Beispiel 150 mg Flupirtinmaleat und
10 mg N-Butylscopolaminiumbromid enthalten.

20

...

* Hartfett ist ein Gemisch von Mono-, Di- und Triglyceriden
der gesättigten Fettsäuren von $C_{10}H_{20}O_2$ bis $C_{18}H_{36}O_2$.

25

30

35

1

Beispiel 3

5

Kapseln mit 40 mg Flupirtinmaleat und 0,1 mg Fenpiveriniumbromid:

10

80 g Flupirtinmaleat werden mit 169,8 g Cellulose gemischt und mit einer Lösung aus 0,2 g Fenpiveriniumbromid und 3 g Kollidon VA 64 (BASF) in 120 ml Wasser in üblicher Weise granuliert. Das getrocknete Granulat wird durch ein Sieb der Maschenweite 0,8 mm gegeben und anschließend mit 4 g Magnesiumstearat, 1 g Hochdispersem Siliciumdioxid und 42 g modifizierter Stärke

15

(Starch 1500/Colorcon) gemischt. Die Mischung wird zu jeweils 150 mg in Hartgelatine kapseln der Größe 3 gefüllt.

20

Eine Kapsel enthält 40 mg Flupirtinmaleat und 0,1 mg Fenpiveriniumbromid.

25

...

30

35

1

Beispiel 4

5 Kapseln mit 40 mg Flupirtinmaleat und 2 mg Pramiverin.HCl:

10 80 g Flupirtinmaleat werden mit 166 g Cellulose gemischt und mit einer Lösung aus 4 g Pramiverin.HCl und 3 g Kollidon VA 64 (BASF) in 115 ml Wasser in üblicher Weise granuliert.

15 Das getrocknete Granulat wird durch ein Sieb der Maschenweite 0,8 mm gegeben und anschließend mit 4 g Magnesiumstearat, 1 g Hochdispersem Siliciumdioxid und 42 g modifizierter Stärke (Starch 1500/Colorcon) gemischt. Die Mischung wird zu jeweils 150 mg in Hartgelatine kapseln der Größe 3 gefüllt.

20 Eine Kapsel enthält 40 mg Flupirtinmaleat und 2 mg Pramiverin.HCl.

...

25

30

35

3604575

1

Beispiel 5

5

Suppositorien mit 40 mg Flupirtinmaleat und 6 mg Pramiverin.HCl:

10

20 g Flupirtinmaleat und 3 g Pramiverin.HCl werden in 997 g geschmolzenem Hartfett suspendiert. Nach Homogenisierung wird die Suspension in üblicher Weise in Hohlzellen von 2,3 ml ausgegossen und abgekühlt.

15

Ein Suppositorium vom Gewicht 2.04 g enthält 40 mg Flupirtinmaleat und 6 mg Pramiverin.HCl.

20

...

25

30

35

1

Beispiel 6

5

Tabletten mit 75 mg Flupirtinmaleat und 10 mg Cicloniumbromid:

10

300 g Flupirtinmaleat werden mit 40 g Cicloniumbromid gemischt und die Mischung mit einem Schleim aus 20 g Maisstärke in 370 g Wasser in üblicher Weise granuliert. Nach dem Trocknen wird das Granulat durch ein Sieb der Maschenweite 0,8 mm gegeben und anschließend mit 300 g Mikrokristalliner Cellulose, 52 g modifizierter Stärke (Starch 1500/Colorcon), 7 g Magnesiumstearat sowie 1 g Hochdispersem Siliciumdioxid (Aerosil 200/Degussa) gemischt. Die Mischung wird zu Tabletten vom Gewicht 180 mg, einem Durchmesser von 8 mm und einem Wölbungsradius von 8 mm verpreßt. Anschließend können die Tabletten gegebenenfalls in der üblichen Weise mit einem Filmüberzug versehen werden.

20

Eine Tablette enthält 75 mg Flupirtinmaleat und 10 mg Cicloniumbromid.

25

...

30

35

1

Beispiel 7

5

Suppositorien mit 75 mg Flupirtinmaleat und 10 mg
Cicloniumbromid:

10

37,5 g Flupirtinmaleat und 5 g Cicloniumbromid werden
in 982,5 g geschmolzenem Hartfett suspendiert. Nach
Homogenisierung wird die Suspension in üblicher Weise
in Hohlzellen von 2,3 ml ausgegossen und abgekühlt.

15

Ein Suppositorium vom Gewicht 2,05 g enthält 75 mg
Flupirtinmaleat und 10 mg Cicloniumbromid.

20

...

25

30

35